

ХИРУРГИЯ

УДК 616-001.36-08

*И. В. Страхов¹, О. Б. Аriskина¹, В. Г. Вербицкий¹,
В. Н. Лапшин¹, Б. Н. Шах², И. А. Сокольников¹*

ВЛИЯНИЕ НАТРИЯ ФУМАРАТА НА ОКСИДАНТНУЮ И АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ШОКОМ

¹ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Российская Федерация, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

² Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

У пострадавших с травматическим шоком при поступлении в протившоковую операционную отмечается повышение показателей оксидантной активности — спонтанной и индуцированной хемилюминисценции — на фоне значительного снижения общей антиоксидантной активности крови. Это подтверждает развитие у пострадавших окислительного стресса в первые часы с момента получения шокогенной травмы. Натрия фумарат увеличивает антиоксидантную активность и, как следствие, вызывает снижение оксидантной активности крови у пострадавших с травматическим шоком, что приводит к улучшению их клинического состояния. Включение натрия фумарата в комплексную терапию пострадавших с травматическим шоком приводило к снижению выраженности полиорганной дисфункции и, как следствие, сокращению сроков пребывания пострадавших в отделении хирургической реанимации. Библиогр. 10 назв. Табл. 4.

Ключевые слова: травматический шок, натрия фумарат, оксидантная и антиоксидантная активность крови.

EFFECT OF SODIUM FUMARATE FOR BLOOD OXIDANT AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PATIENTS WITH TRAUMATIC SHOCK

I. V. Strachov¹, O. B. Ariskina¹, V. G. Verbitski¹, V. N. Lapshin¹, B. N. Shah², I. A. Sokornov¹

¹ St. Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine,
3, ul. Budapeshtskaya, St. Petersburg, 192242, Russian Federation

² St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

In instances when patients with traumatic shock enter anti-shock treatments a marked increase in indicators of oxidative activity is observed as spontaneous and induced chemiluminescence against a background of a strong reduction of total antioxidant activity of the blood. This confirms the development of oxidative stress in the first hours of shock trauma. Sodium fumarate increases antioxidant activity and, consequently, decreases oxidant activity of blood of patients with traumatic shock, resulting in a

general improvement of the clinical state. The inclusion of sodium fumarate in the complex therapy of patients with traumatic shock led to a decrease in the severity of multiple organ dysfunction and, as a consequence, reduction of stay in the intensive care unit. Refs 10. Tables 4.

Keywords: traumatic shock, sodium fumarate, oxidant and antioxidant activity of blood.

Актуальность темы

Среди причин, приводящих к летальному исходу и длительной потере трудоспособности у лиц молодого и среднего возраста, механическая травма занимает лидирующие позиции. Рост травматизма становится не только острой медицинской, но и социальной проблемой [1, 2]. Ишемическое и реперфузионное повреждение тканей, гипоксия и токсемия, сопровождающие шокогенную травму, приводят к усилению образования активных форм кислорода и активации процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения активности естественных систем антиоксидантной защиты [3, 4]. Избыточная продукция оксидантов на фоне недостатка их инактиваторов повышает уровень внутриклеточных аутоокислительных процессов, ослабляя антимикробные свойства фагоцитов [5, 6].

Данные изменения реализуются как в прямом повреждающем действии активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, так и являются одной из причин вторичного повреждения тканей, что в итоге приводит к нестойкости реакций адаптации организма к экстремальному воздействию [7]. В связи с этим представляется актуальным изучение оксидантной и антиоксидантной активности крови в остром периоде травматической болезни, а также оценка эффективности применения средств антиоксидантной и антигипоксантажной защиты у пострадавших с травматическим шоком.

Материал и методы исследования

Исследование оксидантной и общей антиоксидантной активности крови проведено у пострадавших с травматическим шоком, тяжесть которого определяли с учетом характера повреждений (балльной оценки шокогенности травмы), гемодинамического ответа и возраста пациента, характеризующего реактивность организма (функциональный резерв). Параметрическим критерием тяжести травмы являлось время (длительность шока, продолжительность жизни), которое соответствовало периоду, в течение которого в результате противошоковых мероприятий удавалось (или не удавалось) стабилизировать гемодинамику [8, 9]. Кроме этого, тяжесть шока определяли по трехступенной классификации, основанной на принципе Киса [10]. Таким образом, для стандартизации групп сравнения по тяжести травмы использовали оба подхода.

Всего были обследованы 32 пострадавших с травматическим шоком в возрасте от 20 до 60 лет, которые составили две группы обследования. Первая группа — 21 пострадавший с травматическим шоком ($17,0 \pm 3,5$ баллов, $T = 11,0 \pm 4,0$ часа) — получала базисную терапию: респираторную поддержку, инфузионно-трансфузионную терапию (ИТТ), обезболивание. Вторая группа — 11 пострадавших с травматическим шоком ($19,0 \pm 4,0$ баллов, $T = 13,0 \pm 5,0$ часа) — получала базисную терапию и препарат «Конфумин» — субстратный антигипоксанта, представляющий собой концентрированный 15 % раствор фумарата натрия. Соотношение мужчин и жен-

щин в группах — 57/43 % и 55/45 % соответственно. Не отмечалось достоверных различий в группах по возрасту пострадавших: в первой группе — $42,2 \pm 3,8$ года, во второй — $39,6 \pm 5,4$ года. Введение «Конфумина» начинали непосредственно при поступлении пострадавшего в противошоковую палату и продолжали в течение суток пребывания в отделении реанимации. Суточная доза «Конфумина» составляла 3 мл/кг/сутки. Из исследования были исключены пострадавшие с тяжелой черепно-мозговой травмой и алкогольной интоксикацией.

Полученные данные по оксидантной и общей антиоксидантной активности крови пострадавших при поступлении в противошоковую операционную сравнивали с показателями 25 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 60 лет.

Для исследования оксидантной активности крови у пострадавших определяли уровень спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) крови при поступлении в противошоковую палату и через сутки терапии в отделении реанимации (люминометр 1251, BIO-ORBIT Финляндия). Измерение и учет результатов производили в автоматическом режиме (компьютер, программа «PHAGOCYTOSIS»).

Спонтанная ХЛ (СХЛ) отражает уровень продукции супероксидов и бактерицидность активированных лейкоцитов крови, а величина индуцированной ХЛ (ИХЛ) — резерв клеточного метаболизма и бактерицидности.

В эти же сроки исследовали общую антиоксидантную активность крови (ОАА). Для ее оценки использовали хемилюминесцентную реакцию рибофлавина с перекисью водорода в присутствии ионов двухвалентного железа [11].

Полученные в результате исследования данные были обработаны методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования оксидантной активности крови у пострадавших с шокогенной травмой при поступлении в противошоковую операционную показали, что увеличение уровня спонтанной хемилюминесценции у пострадавших с травматическим шоком при поступлении в стационар превышало этот показатель у практически здоровых людей почти в 1,5 раза ($p < 0,05$; табл. 1).

Таблица 1. Уровень спонтанной и индуцированной хемилюминесценции крови у пострадавших с травматическим шоком при поступлении в противошоковую операционную ($M \pm m$)

Показатели	Группы		$P_{2,3}$
	Контрольная группа $n = 25$	Пострадавшие $n = 32$	
СХЛ (мВ)	$6,7 \pm 0,1$	$10,4 \pm 1,8$	$p < 0,05$
ИХЛ (мВ)	$7,7 \pm 0,12$	$13,5 \pm 2,1$	$p < 0,05$
ОАА (у.е./1 мг белка)	$0,075 \pm 0,001$	$0,036 \pm 0,005$	$p < 0,05$

Изменение уровня индуцированной хемилюминесценции крови имело ту же направленность. При поступлении в противошоковую операционную данный показатель превышал уровень контрольной группы почти в 2 раза ($p < 0,05$; табл. 1). У пострадавших с травматическим шоком уровень общей антиоксидантной актив-

ности крови был снижен в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Эти изменения, по-видимому, свидетельствуют о росте генерации активных форм кислорода при нарушении регуляции оксидативной активности антиоксидантной системой организма.

Полученные данные свидетельствуют об окислительном стрессе, который развивается у пострадавших в первый час после травмы и приводит к снижению антиоксидантной активности крови и значительному увеличению генерации активных форм кислорода.

Состояние оксидантной активности крови пострадавших, получавших базисную терапию, и пострадавших, получавших «Конфумин» в добавление к базисной терапии, через сутки пребывания в отделении хирургической реанимации представлено в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Спонтанная хемилюминесценция крови у пострадавших в остром периоде травматической болезни ($M \pm m$)

Группы	Время		$P_{2,3}$
	При поступлении	Через сутки	
Базисная терапия n = 21	10,3 \pm 1,6	13,4 \pm 1,5*	$p > 0,05$
Базисная терапия + «Конфумин» n = 11	10,8 \pm 2,2	9,0 \pm 1,2*	$p > 0,05$
Контрольная группа n = 25	6,7 \pm 0,1		

Примечание: * — различия между группами пострадавших, получавших базисную терапию и базисную терапию с добавлением «Конфумина», достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3. Индуцированная хемилюминесценция крови у пострадавших в остром периоде травматической болезни ($M \pm m$)

Группы	Время		$P_{2,3}$
	При поступлении	Через сутки	
Базисная терапия n = 21	13,2 \pm 1,9	16,7 \pm 1,7*	$p > 0,05$
Базисная терапия + «Конфумин» n = 11	13,6 \pm 2,4	11,7 \pm 1,4*	$p > 0,05$
Контрольная группа n = 25	7,7 \pm 0,12		

Примечание: * — различия между группами пострадавших, получавших базисную терапию и базисную терапию с добавлением «Конфумина», достоверны ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 2 и 3, в течение первых суток после травмы отмечается тенденция к увеличению спонтанной и индуцированной хемилюминесценции крови в группе, получавшей базисную терапию. В то же время в группе, получавшей «Конфумин» в дополнение к базисной терапии, отмечена тенденция к нормализации уровня как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции в течение первых суток после травмы ($p < 0,05$). Таким образом, применение «Конфумина» способствовало коррекции оксидантной активности клеток крови пострадавших.

Результаты исследования общей антиоксидантной активности крови у пострадавших с шокогенной травмой через сутки с момента поступления в стационар представлены в табл. 4.

Таблица 4. Общая антиоксидантная активность крови у пострадавших в остром периоде травматической болезни на фоне проводимой терапии ($M \pm m$)

Группы	Время		$P_{2,3}$
	При поступлении	Через сутки	
Базисная терапия $n = 25$	$0,036 \pm 0,006$	$0,031 \pm 0,005^*$	$p > 0,05$
Базисная терапия + «Конфумин» $n = 11$	$0,035 \pm 0,004$	$0,109 \pm 0,004^*$	$p < 0,05$
Контрольная группа $n = 25$	$0,075 \pm 0,001$		

Примечание: * — различия между группами пострадавших, получавших базисную терапию и базисную терапию с добавлением «Конфумина», достоверны ($p < 0,05$).

При анализе данных, полученных при исследовании общей антиоксидантной активности крови, в группе пострадавших с шокогенными повреждениями, не отличающейся по тяжести травмы, имеющей практически одинаковый исходный уровень общей антиоксидантной активности крови по сравнению с группой «Конфумина» и получавшей только базисную терапию, мы не наблюдали изменения уровня антиоксидантной активности в течение суток пребывания в отделении хирургической реанимации ($p > 0,05$). В то же время можно отметить ее повышение более чем в три раза в группе пострадавших, получавших в составе комплексной терапии препарат «Конфумин» ($p < 0,05$). Различие же в величине общей антиоксидантной активности крови через сутки терапии в двух исследуемых группах пострадавших, исходя из полученных данных, оказалось достоверным ($p < 0,05$).

Для определения клинической эффективности «Конфумина» оценивали время пребывания пострадавших в отделении хирургической реанимации. У пострадавших, получавших базисную терапию, этот показатель составил $6,2 \pm 1,1$ суток, в группе «Конфумина» — $3,9 \pm 0,9$ суток. Время пребывания в отделении хирургической реанимации пострадавших, получавших антигипоксикантную терапию, по сравнению с пострадавшими, получавшими только базисную терапию, сократилось в 1,5 раза ($p < 0,05$). Сроки пребывания в отделении хирургической реанимации выживших пострадавших с тяжелой механической травмой определяются выраженностью полиорганной дисфункции, поэтому вполне объяснимо более длительное пребывание в отделении хирургической реанимации пострадавших, получавших только базисную терапию, не предупреждающую агрессивного воздействия АФК.

Таким образом, анализируя результаты, полученные при исследовании оксидантной активности и общей антиоксидантной активности крови у пострадавших с шокогенными повреждениями в остром периоде травматической болезни и способов коррекции ее изменений, можно сделать следующие выводы.

У пострадавших с травматическим шоком II степени тяжести ($T > 12$ часов) отмечается повышение уровня спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, а также существенное снижение антиоксидантной активности крови, что под-

тверждает развитие окислительного стресса уже в первые часы после получения шокогенной травмы.

Эффективным средством, способствующим восстановлению уровня спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, а также общей антиоксидантной активности крови, является субстратный антигипоксикант (препарат «Конфумин»), в связи с чем представляется целесообразным его включение в состав комплексной интенсивной терапии пострадавших с тяжелым течением травматической болезни.

У пострадавших с шокогенной травмой, получавших «Конфумин» в дополнение к базисной терапии, тяжесть полиорганной дисфункции и, соответственно, сроки пребывания в отделении хирургической реанимации сократились в среднем в 1,5 раза по сравнению с группой пострадавших, получавших только базисную терапию.

Литература

1. Цибуляк Г. Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. СПб.: Изд-во «Гиппократ», 1995. С. 11–15.
2. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy // *Transfusion*. 2013. Vol. 53, Suppl. 1. P. 23–27.
3. Шанин Ю. Н., Парамонов Б. А., Зиновьев Е. В., Сидельников В. О. Окислительный стресс как типовой патологический процесс // *Клиническая медицина и патофизиология*. 2002. № 2. С. 3.
4. Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Малышев М. Е., Осипова И. В., Лапшин В. Н., Страхов И. В., Сокорнов И. А. Оксидантная и антиоксидантная активность крови у пострадавших с травматическим шоком // *Российский иммунологический журнал*. 2008. Т. 2(11), № 2–3. С. 183.
5. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск, 1989. С. 340.
6. Andrades M., Ritter C., Oliveira M. De. Oxidant-antioxidant Andrades M. Antioxidant treatment reverses organ failure in rat model of sepsis: role of antioxidant enzymes imbalance, neutrophil infiltration, and oxidative stress // *J. Surg. Res.* 2011. Vol. 167, № 2. P. 307–313.
7. Бояринова Н. В., Давыдович М. Г., Цейликман В. Э. Особенности иммунно-эндокринного статуса и состояние свободнорадикального окисления при синдроме посттравматического стрессового расстройства // *Мед. вестн. Башкортостана*. 2010. № 4. С. 125–136.
8. Цибин Ю. Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике // *Вестник хирургии*. 1980. № 9. С. 62–67.
9. Селезнев С. А. Травматический шок: оценка тяжести, прогнозирование исходов / под ред. С. А. Селезнева. Кишинев: Штиинца, 1986. С. 176.
10. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // *Методические рекомендации*. СПб., 2000. С. 103.

Для цитирования: Страхов И. В., Арискина О. Б., Вербицкий В. Г., Лапшин В. Н., Шах Б. Н., Сокорнов И. А. Влияние натрия фумарата на оксидантную и антиоксидантную активность крови у пострадавших с травматическим шоком // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2016. Вып. 2. С. 13–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.202

References

1. Tsubuliak G. N. *Lechenie tiazhelykh i sochetannykh povrezhdenii* [Treatment of the serious and combined damages]. St. Petersburg, Gippokrat Publ., 1995, pp. 11–15. (In Russian)
2. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. *Transfusion*, 2013, vol. 53, suppl. 1, pp. 23–27.
3. Shanin Iu. N., Paramonov B. A., Zinov'ev E. V., Sidel'nikov V. O. Okislitel'nyi stress kak tipovoi patofiziologicheskii protsess [Oxidizing stress as sample pathological process]. *Klinicheskaya meditsina i patofiziologiya* [Clinical medicine and pathophysiology], 2002, no. 2, pp. 3. (In Russian)
4. Pivovarov L. P., Ariskina O. B., Malyshev M. E., Osipova I. V., Lapshin V. N., Strakhov I. V., Sokornov I. A. Oksidantnaya i antioksidantnaya aktivnost' krovi u postradavshikh s travmaticheskim shokom

[Oxidative and antioxidative activity of a blood at victims with traumatic shock]. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* [Russian immunologic magazine], 2008, vol. 2(11), no. 2–3, pp. 183. (In Russian)

5. Maianskii A. N., Maianskii D. N. *Ocherki o neutrofile i makrofage* [Sketches about neutrophil and macrophage]. Novosibirsk, 1989, pp. 340. (In Russian)

6. Andrades M., Ritter C., Oliveira M. De. Oxidant-antioxidant Andrades M. Antioxidant treatment reverses organ failure in rat model of sepsis: role of antioxidant enzymes imbalance, neutrophil infiltration, and oxidative stress. *J. Surg. Res.*, 2011, vol. 167, no. 2, pp. 307–313.

7. Boiarinova N. V., Davydovich M. G., Tseilikman V. E. Osobennosti immunno-endokrinnogo statusa i sostoianie svobodnoradikal'nogo okisleniia pri sindrome posttravmaticheskogo stressovogo rasstroistva [Features of the immune and endocrine status and condition of free radical oxidation at syndrome of posttraumatic stressful disorder]. *Med. vestn. Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan], 2010, no. 4, pp. 125–136. (In Russian)

8. Tsibin Iu. N. Mnogofaktornaia otsenka tiazhesti travmaticheskogo shoka v klinike [A multifactorial assessment of gravity of traumatic shock in clinic]. *Vestnik khirurgii* [Vestnik of surgery], 1980, no. 9, pp. 62–67. (In Russian)

9. Seleznev S. A. *Travmaticheskii shok: otsenka tiazhesti, prognozirovanie iskhodov* [Traumatic shock: a gravity assessment, forecasting of outcomes]. Ed. by S. A. Seleznev. Kishinev, Shtiintsa Publ., 1986, pp. 176. (In Russian)

10. Arutiunian A. V., Dubinina E. E., Zybina N. N. Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniia i antioksidantnoi sistemy organizma [Methods of an assessment of free radical oxidation and antioxidative system of organism]. *Metodicheskie rekomendatsii* [Methodical references]. St. Petersburg, 2000, pp. 103. (In Russian)

For citation: Strachov I. V., Ariskina O. B., Verbitski V. G., Lapshin V. N., Shah B. N., Sokornov I. A. Effect of Sodium Fumarate for Blood Oxidant and Antioxidant Activity of Patients with Traumatic Shock. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2016, issue 2, pp. 13–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.202

Статья поступила в редакцию 5 мая 2016 г.

Контактная информация:

Страхов Илья Владимирович — младший научный сотрудник; ivssan09@mail.ru

Арискина Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник; spb@yandex.ru

Вербицкий Владимир Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор; verbitsky1961@mail.ru

Лапшин Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор;

vladimir_lapshin@mail.ru

Шах Борис Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; shahboris@rambler.ru

Сокорнов Иван Александрович — врач-ординатор; 79052706471@yandex.ru

Strakhov Ilya V. — Researcher; ivssan09@mail.ru

Ariskina Olga B. — PhD, Researcher; spb@yandex.ru

Verbitsky Vladimir G. — PhD, Professor; verbitsky1961@mail.ru

Lapshin Vladimir N. — PhD, Professor; vladimir_lapshin@mail.ru

Shah Boris N. — PhD, Professor; shahboris@rambler.ru

Sokornov Ivan A. — Intern; 79052706471@yandex.ru